

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

doxorubicine sous une forme liposomale pégylée**CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 560 361 9 6)

B/1 flacon de 25 ml (CIP : 34009 563 261 5 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01DB01 (doxorubicine)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Caelyx est indiqué en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. »

SMR	Important.
ASMR	Prenant en compte : - l'absence de donnée dans les situations où CAELYX est le plus susceptible d'être utilisé, notamment chez les patients ayant une fonction cardiaque altérée, - et sa place désormais restreinte dans la stratégie thérapeutique en raison de la mise à disposition de nouveaux traitements dans cette indication, la Commission considère que CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique.
Place dans la stratégie thérapeutique	• Si le cancer du sein a été d'emblée diagnostiqué au stade métastatique, l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine, en association ou non à un taxane est préférée à celle de CAELYX dont l'efficacité est moins bien évaluée. CAELYX en monothérapie peut toutefois être un traitement de 1^{ère} intention chez des patients à risque cardiaque (population gériatrique majoritairement), bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour documenter cette situation. • Si le cancer du sein a secondairement évolué vers le stade métastatique, la reprise des anthracyclines peut être préconisée mais est généralement réservée en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement. Dans ce cas, en raison d'un meilleur profil de tolérance cardiaque, la monothérapie par CAELYX peut être privilégiée par rapport aux autres anthracyclines, en cas d'altération préalable de la fonction ventriculaire. A ce stade de la maladie, et en raison des risques de cardiotoxicité élevés, cette décision devra être prise après concertation pluridisciplinaire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 21/06/1996 (procédure centralisée). Extension d'indication dans le cancer du sein métastatique : 10/01/2003
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques L01DB Anthracyclines et substance apparentées L01DB01 doxorubicine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation des travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité CAELYX, solution à diluer pour perfusion, objet du présent avis.

La spécialité CAELYX 10 mg a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par la décision du 9 août 1993 publiée au Journal Officiel du 28 août 1993. Par l'arrêté du 4 avril 2005, publié au Journal Officiel du 10 mai 2005, cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Le présent avis concerne l'indication de CAELYX en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, chez les patients avec un risque cardiaque augmenté. Les autres indications font l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Caelyx est indiqué :

- **En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.**
- Dans le traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine.
- En association avec le bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.
- Dans le traitement du Sarcome de Kaposi (SK) associé au SIDA chez des patients ayant un faible taux de CD4 (< 200 lymphocytes CD4/mm³) et présentant des lésions cutanéomuqueuses ou viscérales étendues. Caelyx peut être utilisé en tant que chimiothérapie systémique de première intention, ou comme chimiothérapie de seconde intention chez des patients présentant un sarcome de Kaposi associé au Sida dont la maladie a progressé malgré

une chimiothérapie préalable, comprenant au moins deux des agents suivants : alcaloïdes de la pervenche, bléomycine et doxorubicine conventionnelle (ou autre anthracycline), ou chez des patients qui y furent intolérants.»

04 POSOLOGIE

« Caelyx doit uniquement être administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'administration d'agents cytotoxiques.

Caelyx présente des propriétés pharmacocinétiques spécifiques et ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de chlorhydrate de doxorubicine.

Cancer du sein, cancer de l'ovaire :

Caelyx est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Avec une incidence estimée à 48 763 nouveaux cas par an en 2012, le cancer du sein est la pathologie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,5%) et serait à l'origine de 19% des décès féminins liés à un cancer^{1 2}.

La prise en charge de cette maladie au stade métastatique doit avoir pour objectif de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale³. Le traitement de première intention repose sur un traitement systémique à base de chimiothérapie (associé ou non à une thérapie ciblée) et/ou d'hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux positifs. Le choix dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2)³.

Environ 70% des patientes atteintes d'un cancer du sein sont HER2 négatif⁴ pour lequel le traitement en 1^{ère} ligne métastatique repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapie à base capecitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés^{5 6 7}. En deuxième ligne de traitement et au-delà, les monothérapies sont à privilégier, l'éribuline représentant l'option thérapeutique préférentielle de 3^{ème} ligne.

Le cancer du sein métastatique HER2 négatif est actuellement incurable, et selon les données américaines, le taux de survie à 5 ans pour les patientes diagnostiquées entre 1999 et 2005 est de 23,3%¹. Dans ce cadre, et bien que de nombreuses chimiothérapies cytotoxiques soient disponibles, il existe un besoin médical pour des traitements efficaces et bien tolérés.

¹ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

³ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁴ Avis de la commission de la Transparence de PERJETA en date du 24 juillet 2013.

⁵ Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 2014;23(5):489-502

⁶ RPC Nice Saint Paul de Vence. Cancer du sein méta-analyse en première ligne : Mise à jour des traitements en première ligne métastatique. Oncologie 2011 ; 13:758–77

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer 2016, consulté en janvier 2016.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique repose sur un traitement systémique à base d'une hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou d'une chimiothérapie, associées ou non à une thérapie ciblée³. CAELYX en monothérapie ne fait plus l'objet de recommandations dans le traitement du cancer du sein HER2 positif, il n'y a donc pas lieu d'identifier les comparateurs dans cette indication.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
HORMONOTHERAPIE						
FEMARA (létrozole) <i>Novartis Pharma</i> et ses génériques	Non	1 : Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. 2 : Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.	Dernier renouvellement : 02/12/2015	Important	1 : ASMR III en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène (cf. avis du 05/01/2005). 2 : ASMR III en termes de tolérance par rapport à l'ORIMETENE (cf. avis du 20/11/1996).	SS/Coll
ARIMIDEX (anastrozole) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.	Dernier renouvellement : 07/10/2015	Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de tamoxifène (cf. avis du 13/09/2000).	SS/Coll
AROMASINE (exemestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes.	Dernier renouvellement : 18/10/2006	Important	Jamais évaluée.	SS/Coll
NOLVADEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome mammaire des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.	Dernier renouvellement : 07/09/2011	Important	/	SS/Coll
FASLODEX (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène	Dernier renouvellement : 08/09/2010	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène.	SS/Coll

CHIMIOThERAPIES						
TAXANES						
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i> et génériques	Non	En traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association à une anthracycline.	15/03/2006	Important	ASMR V par rapport à TAXOTERE.	Coll
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> et génériques	Non	En association à la capecitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline	21/07/2004	Important	En association à la capecitabine dans le cancer du sein, les résultats du plan expérimental ne sont pas de nature à modifier l'apport thérapeutique reconnu antérieurement comme important pour TAXOTERE par la Commission	Coll
ANTHRACYCLINES						
ADRIBLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer</i> et génériques	Oui	Traitement du cancer du sein	/	Important	/	SS/Coll
MYOCET (doxorubicine liposomale) <i>Teva Santé</i>	Oui	MYOCET, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne.	05/09/2001	Important	ASMR V par rapport à l'épirubicine. ASMR III par rapport aux spécialités à base de doxorubicine en termes de réduction des événements indésirables cardiaques.	Coll
FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer</i> et génériques	Oui	Carcinomes mammaires	1990	Important	/	SS/Coll
AUTRES CHIMIOThERAPIES						
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i> et génériques		Cancer du sein métastatique en monochimiothérapie et en polychimiothérapie (capsule molle)	14/12/ 2005	Important	/	SS/Coll
XELODA (capecitabine) <i>Roche</i> et génériques	Non	XELODA en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une	19/02/2003	Important	Lorsque XELODA comprimé permet de conduire le traitement à domicile sans recours à une perfusion, cette spécialité apporte une Amélioration du Service Médical Rendu importante de niveau II dans l'extension d'indication par rapport à la prise en charge habituelle. A ce stade de la maladie,	SS/Coll

		chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie paranthracycline n'est pas indiquée			l'hospitalisation et la pénibilité des traitements sont à prendre en compte et les éviter présente un intérêt évident en termes de qualité de vie.	
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly France</i>	Non	Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel.	10/11/2004	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastaté	Coll
HALAVEN (éribuline) <i>Eisai</i>	Non	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements	23/09/2015 (réévaluation)	Important	ASMR V en 2ème ligne de traitement d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique vis-à-vis des traitements utilisés à ce stade, à savoir XELODA et NAVELBINE. ASMR IV en 3ème ligne de traitement et plus d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé.	Coll
THERAPIE CIBLEE						
AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche</i>	Non	1 : AVASTIN en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. 2 : AVASTIN en association à la capecitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié.	13/04/2016	1 : faible 2 : insuffisant	1 : ASMR V par rapport au paclitaxel seul dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein métastatique en 1ère ligne. 2 : sans objet	Coll
AFINITOR (évérolimus) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.	01/04/2015 (réévaluation)	Modéré	ASMR IV chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.	SS/Coll

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Périmètre identique aux indications de l'AMM européenne
Autriche		
Belgique		
Espagne		
Grande-Bretagne		
Grèce		
Hongrie		
Italie		
Irlande		
Luxembourg		
Pays-Bas		
Pologne		
Portugal		
Russie		
Suisse		
Danemark	Non	
Finlande		
Norvège		
Suède		

CAELYX ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis et au Japon pour le traitement du cancer du sein métastatique.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

Date de l'avis (motif de la demande)	10/12/2003 (extension d'indication)
Indication	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	« Bien que les libellés d'indication de CAELYX et de doxorubicine dans le cancer du sein ne soient pas strictement superposables, CAELYX présente une ASMR modérée (de niveau III) chez les patients à risque cardiaque augmenté par rapport à la doxorubicine, en termes de tolérance cardiaque. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé des données bibliographiques correspondants à :

- une étude clinique randomisée, en ouvert dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression, d'un traitement par CAELYX versus une chimiothérapie à base de vinorelbine ou de mitomycine C + vinblastine chez des patientes

atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec à une 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie à base de taxane⁸.

- une étude observationnelle prospective dont l'objectif était de décrire les données d'efficacité et de tolérance de 125 patientes traitées par CAELYX pour un cancer du sein métastatique en pratique courante⁹.

Les résultats de ces études sont détaillés ci-dessous après un rappel des données déjà évaluées par la Commission.

9.1.1 Rappel des données déjà examinées par la Commission

Pour l'inscription (cf. avis du 10/12/2003), l'évaluation de l'efficacité de CAELYX dans cette indication reposait sur une étude clinique randomisée, comparative en ouvert, réalisée chez 509 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traité au préalable¹⁰. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la non infériorité de CAELYX versus doxorubicine en termes de survie sans progression et la supériorité de CAELYX versus doxorubicine en termes de toxicité cardiaque.

Résultats :

Un total de 509 patientes a été randomisé dans cette étude : 254 dans le groupe CAELYX et 255 dans le groupe doxorubicine. Les caractéristiques des patientes étaient comparables quel que soit le groupe de traitement. La majorité des patientes (60%) avaient une atteinte viscérale et 30% avaient plus de deux sites métastatiques. Environ 15% des patientes avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Après une durée médiane de traitement de 149 jours dans le groupe CAELYX et de 133 jours dans le groupe doxorubicine, la médiane de survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes : 7,8 mois versus 6,9 mois : HR = 1,00 IC 95 % = [0,82 ; 1,22]. La non infériorité peut être considérée comme acceptable à la borne prédéfinie qui n'a cependant pas été justifiée (=0,8). Concernant les critères secondaires d'efficacité :

- la médiane de survie globale a été de 21 mois dans le groupe CAELYX et de 22 mois dans le groupe doxorubicine : HR=0,94 IC95% = [0,74 ; 1,19] ;
- le pourcentage de réponse globale a été de 33% (n=68/209) dans le groupe CAELYX et de 38% (n=77/201) dans le groupe doxorubicine.

Les résultats concernant la comparaison des toxicités cardiaques observées dans les deux groupes sont rapportés dans le paragraphe tolérance (9.2.1.1).

9.1.2 Nouvelles données

► Etude Keller et al.⁸

Il s'agit d'une étude clinique randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression, d'un traitement par CAELYX versus une chimiothérapie à base de vinorelbine ou de mitomycine C + vinblastine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (IIIb) ou métastatique (IV) réfractaire aux taxanes après un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie. L'échec au traitement par taxane, défini comme la progression de la maladie constatée pendant les 6 mois suivant le dernier cycle de traitement contenant un taxane, devait avoir été établi dans les 2 mois maximum précédant l'inclusion.

⁸ Keller AM et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3893-901.

⁹ Huober J et al. A multicentric observational trial of pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. BMC cancer 2010; 10: 2

¹⁰ O'Brien MER et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004;15: 440-9

Les patientes ont été randomisées en 2 groupes :

- groupe CAELYX : doxorubicine liposomale pégylée 50mg/m² toutes les 4 semaines ;
- groupe comparateur : sur décision de l'investigateur :
 - vinorelbine 30 mg/m² par semaine ;
 - ou mitomycine C 10 mg/m² à J1 et J21 puis toutes les 6 à 8 semaines + vinblastine 5 mg/m² à J1, J14, J28 et J42 pendant 2 cycles puis à J1 et J21.

Résultats :

Un total de 301 patientes a été inclus dans cette étude : 150 dans le groupe CAELYX et 151 dans le groupe comparateur (129 ont reçu de la vinorelbine et 22 l'association mitomycine C + vinblastine). Les caractéristiques des patientes étaient similaires quel que soit le groupe de traitement. Environ 64% avaient une atteinte viscérale, et 30% avaient plus de trois sites métastatiques. La majorité des patientes (54%) avaient déjà reçu une ligne de traitement, et 36% deux lignes de traitement. Les autres patientes incluses, avaient reçu plus de 2 lignes de traitement (5%) ou n'avaient pas été prétraités pour leur maladie métastatique (5%) et ne répondaient donc pas aux critères d'inclusion de l'étude.

Aucune différence en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) n'a été mise en évidence entre le groupe CAELYX (2,9 mois) et le groupe comparateur (2,5 mois) : HR=1,26 IC95% = [0,98 ; 1,62].

Concernant les critères de jugement secondaires :

- la médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes de traitement : 11,0 mois dans le groupe CAELYX versus 9,0 mois dans le groupe comparateur : HR=1,05 IC95% = [0,82 ; 1,33] ;
- le pourcentage de réponse globale parmi les patientes évaluable a été de 10% dans le groupe CAELYX (n=11/115) et de 12% dans le groupe comparateur (n=14/117), avec 2 réponses complètes par groupes.

Les résultats issus d'une analyse post-hoc suggèrent que dans le sous-groupe des patientes non préalablement exposées aux anthracyclines (n=44), la médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe CAELYX (5,8 mois) que dans le groupe comparateur (2,1 mois) HR=2,40 IC95% = [1,16 ; 4,95].

► Etude Huober et al. 9

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective réalisée en Allemagne ayant inclus et analysé les données issues de 125 patientes prises en charge dans des centres hospitaliers et/ou des cabinets médicaux. L'objectif de cette étude était de décrire, en pratique courante, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par CAELYX pour un cancer du sein métastatique.

Résultats :

Les patientes étaient âgées de 62 ans en médiane, et ont majoritairement reçu CAELYX en traitement de 2^{ème} (41%) ou de 3^{ème} (28%) ligne thérapeutique pour leur maladie métastatique. Plus de la moitié (56%) avaient déjà reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline en situation adjuvante ou métastatique.

La majorité des patientes (88%) était traitée par CAELYX à la dose de 40 mg/m² toutes les 4 semaines, soit une dose plus faible que celle de l'AMM (50 mg/m²) mais largement utilisée en pratique courante pour des raisons de tolérance. Les patientes de l'étude ont reçu en médiane 4 cycles de traitement par CAELYX (minimum = 1, maximum=12).

La médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois (IC 95% = [5,4 ; 8,6] et la médiane de survie globale de 20,8 mois (IC 95% = [15,4 ; 22,6]).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Données déjà évaluées (étude versus doxorubicine cf. avis du 10/12/2003)

L'analyse de la cardiotoxicité dans cette étude reposait sur la comparaison du nombre d'événements cardiaques définis comme toute diminution d'au moins 20% de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) si la FEVG finale restait normale ou comme toute diminution d'au moins 10% de la FEVG si la FEVG finale était anormale.

Plus de patientes du groupe doxorubicine (n=48) que de patientes du groupe CAELYX (n=10) ont eu au moins un événement de cardiotoxicité : HR=3,16 IC 95% = [1,58 ; 6,31].

	Groupe CAELYX N=254	Groupe doxorubicine N= 255
Diminution de la FEVG	10	48
avec signe ou symptômes d'insuffisance cardiaque	0	10
sans signe ou symptômes d'insuffisance cardiaque	10	38
Signes et symptômes de d'insuffisance cardiaque seuls	2	2

9.2.1.2 Nouvelles données (étude versus vinorelbine ou mitomycine C+vinblastine)

Dans cette étude, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>15%) ont été les suivants : nausées (31% dans le groupe CAELYX versus 26% dans le groupe comparateur), fatigue (20% versus 19%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (37% versus 0,7%), vomissement (20% versus 17%), asthénie (9% versus 17%), stomatite (22% versus 3%) et constipation (5% versus 15%).

Les érythrodysesthésies palmo-plantaires ont été l'événement indésirable lié au traitement le plus fréquent dans le groupe CAELYX (37%) et ont été de grade 3 ou plus chez 28 patientes (19%).

9.2.2 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques réalisées dans le cancer du sein et de l'ovaire (50 mg/m² toutes les 4 semaines), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP). L'incidence globale d'EPP rapportée était de 44,0% - 46,1%. Ces effets étaient généralement légers, les cas sévères (grade 3) sont rapportés dans 17%-19,5 % des cas. L'incidence des cas affectant le pronostic vital (grade 4) était inférieure à 1%. Les EPP ont peu fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement (3,7%-7,0%). » [...]

« Les autres effets les plus fréquemment rapportés dans les sous-groupes cancer du sein ou de l'ovaire étaient stomatites/mucites et nausées. »

D'après le RCP les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>01%) lors d'un traitement par CAELYX pour un cancer du sein sont les suivants : anorexie, nausées, stomatite, vomissement, érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome mains-pieds), alopecie, rash, asthénie, fatigue, mucite.

9.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 21/10/2010 au 12/11/2015.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Il a notamment été ajouté, dans les rubriques 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP, de très rares cas de cancers secondaires de la cavité buccale chez les patients traités par CAELYX sur une période de plus de un an ou ayant reçu une dose cumulée supérieure à 720 mg/m² (rectificatif d'AMM du 11/09/2014).

9.2.4 Données issues du PGR

Risques important identifiés	Cardiotoxicité Toxicité cutanée Myélosuppression Tumeurs secondaires de la cavité buccale
Risques important potentiels	Insuffisance rénale Pneumopathie interstitielle Toxicité fœtale
Informations manquantes	Utilisation pédiatrique

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Aucune donnée d'utilisation ou de prescription n'a été fournie par le laboratoire.

09.4 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CAELYX dans cette indication, reposait principalement sur une étude de phase III, randomisée, en ouvert, réalisée chez 509 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traité au préalable. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence la non infériorité de CAELYX versus doxorubicine en termes de survie sans progression et sa supériorité versus doxorubicine en termes de cardiotoxicité¹⁰.

Après une durée médiane de traitement de 149 jours dans le groupe CAELYX et de 133 jours dans le groupe doxorubicine, la médiane de survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes : 7,8 mois versus 6,9 mois : HR = 1,00 IC 95 % = [0,82 ; 1,22]. La non infériorité a été considérée comme acceptable à la borne prédéfinie qui n'a cependant pas été justifiée (=0,8).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe traité par CAELYX et celui traité par doxorubicine en termes de survie globale et de pourcentage de réponse globale (critères de jugement secondaires). En revanche, la cardiotoxicité (diminution de la FEVG) a été plus importante dans le groupe doxorubicine que dans le groupe CAELYX (48 événements versus 10 événements, HR=3,16 p<0,001).

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de mettre en évidence la supériorité, en termes de survie sans progression, d'un traitement par CAELYX versus vinorelbine ou mitomycine C + vinblastine (choix laissé à la discrétion de l'investigateur, 85% ont reçu de la vinorelbine)⁸. Cette étude a été réalisée chez 301 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique réfractaire aux taxane après une 1^{ère} (54%) ou une 2^{ème} (36%) ligne de traitement. Dans cette étude, la supériorité de CAELYX versus la chimiothérapie par vinorelbine ou mitomycine C + vinblastine n'a pas été mise en évidence sur la survie sans progression (critère principal de jugement, 2,9 mois versus 2,5 mois), la survie globale (11,0 mois versus 9,0 mois) ou le pourcentage de réponse globale (10% versus 12%).

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une étude observationnelle, prospective et non comparative réalisée chez 125 patientes traitées par CAELYX pour un cancer du sein métastatique dans le cadre d'une 2^{ème} (41%) ou 3^{ème} (28%) ligne thérapeutique⁹. Dans cette étude, la médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois et la médiane de survie globale (20,8 mois).

Ces nouvelles données d'efficacité ne peuvent être comparées à celles déjà évaluées par la Commission, puisque ayant inclut des patientes à un stade plus avancé de la maladie.

Les nouvelles données de tolérance de CAELYX, confirment le profil de tolérance déjà connu pour cette spécialité. Les principales préoccupations restant la toxicité cardiaque, la toxicité cutanée (dont des syndromes mains-pieds), la myélosuppression et les tumeurs secondaires de la cavité buccale.

Le traitement du cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne est un traitement systémique, à base de chimiothérapie, associée ou non à une thérapie ciblée, et/ou d'une hormonothérapie lorsque la tumeur est hormonosensible³. L'objectif est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années.

Le choix du traitement systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute³.

Si la tumeur est HER2 positive^{5,6,7,11}, il est préconisé d'instaurer en première intention une trithérapie par pertuzumab (PERJETA), trastuzumab (HERCEPTIN) et taxane. En cas de progression pendant ou après cette trithérapie de 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique est axée sur le maintien d'un traitement anti HER2, la monothérapie par CAELYX ne figure pas parmi les options thérapeutiques préconisées.

Si la tumeur est HER2 négative^{5,6,7,12}, le traitement repose sur des chimiothérapies utilisées seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Des protocoles de polychimiothérapies à base capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine peuvent également être utilisés. En deuxième ligne de traitement et au-delà, les monothérapies sont à privilégier, l'éribuline représentant l'option thérapeutique préférentielle de 3^{ème} ligne.

Si la tumeur exprime les récepteur hormonaux^{5,12}, il est préconisé d'instaurer une hormonothérapie (par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase) en 1^{ère} intention, la chimiothérapie constituant une alternative en cas d'inefficacité de celle-ci.

Par ailleurs, le bévaccizumab (AVASTIN), en association au paclitaxel, peut constituer une option thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif.

Place de CAELYX dans la stratégie thérapeutique :

- Si le cancer du sein a été d'emblée diagnostiqué au stade métastatique, l'utilisation de la doxorubicine ou de l'epirubicine, en association ou non à un taxane est préférée à celle de CAELYX dont l'efficacité est moins bien évaluée. CAELYX en monothérapie peut toutefois être un traitement de 1^{ère} intention chez des patients à risque cardiaque (population gériatrique majoritairement), bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour documenter cette situation.
- Si le cancer du sein a secondairement évolué au stade métastatique, la reprise des anthracyclines peut être préconisée mais est généralement réservée en 3^{ème} ou 4^{ème} ligne de traitement. Dans ce cas, en raison d'un meilleur profil de tolérance cardiaque, la monothérapie par CAELYX peut être privilégiée par rapport aux autres anthracyclines, en cas d'altération préalable de la fonction ventriculaire. A ce stade de la maladie, et en raison des risques élevés de cardiotoxicité, cette décision devra être prise après concertation pluridisciplinaire.

¹¹ Giordano SH et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 2078-99

¹² Partridge AH et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014; 32:3307-29

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer du sein au stade métastatique est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ CAELYX peut être un traitement du cancer du sein métastatique dès la 1^{ère} ligne dans certaines situations (patients à risque cardiaque comme la population gériatrique). Dans toutes les autres situations, son utilisation doit être décidée après concertation pluridisciplinaire

▮ Intérêt de santé publique :

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, son poids sur la santé publique est de ce fait majeur. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant d'un traitement par CAELYX dans cette indication est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique 2004, plan cancer).

Au vu des nouvelles données disponibles, ne démontrant pas la supériorité de CAELYX versus vinorelbine ou l'association mitomycine C+vinblastine en termes de survie sans progression et compte tenu de l'absence de donnée dans les situations où CAELYX est le plus susceptible d'être utilisé (patients avec une fonction cardiaque altérée), il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la morbi-mortalité.

Au total, CAELYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CAELYX est important dans le traitement « en monothérapie du cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'absence de donnée dans les situations où CAELYX est le plus susceptible d'être utilisé, notamment chez les patients avec une fonction cardiaque altérée,
- et sa place désormais restreinte dans la stratégie thérapeutique en raison de la mise à disposition de nouveaux traitements dans cette indication,

la Commission considère que CAELYX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du sein métastatique.

011.3 Population cible

La population de CAELYX dans cette indication est celle des patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une fonction cardiaque altérée, en raison d'une cardiopathie associée ou d'un traitement antérieur cardiotoxique et pour lesquels un traitement par anthracyclines est recommandé :

- en 2012, 48 763 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés en France¹,
- environ 20 à 30% des cancers du sein localisés évolueraient vers un stade métastatique et 5% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique¹³, soit entre 12 191 et 17 067 nouveaux cas par an,
- environ 85% des patients seraient susceptibles de recevoir une chimiothérapie au stade métastatique¹⁴, soit entre 10 362 et 14 507 nouveaux cas par an,
- aucune donnée épidémiologique ne permet de quantifier avec précision le nombre de patientes susceptible d'être traitées par CAELYX au vu de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 010), selon avis d'expert il serait au maximum de 25 % cas identifiés.

Au total, la population cible de CAELYX est au maximum de 3 627 nouveaux patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté » et aux posologies de l'AMM.

¹³ Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon.

¹⁴ Enquête FLNCC